**Aus der Universitäts-Hautklinik Bonn**
Direktor: Professor Dr. Grütz.

# Beitrag zur Klinik, Histologie und Pathogenese der Nekrobiosis lipoidica diabeticorum.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn.

Vorgelegt am 22. Februar 1938

von

**Walther Philipps**
aus Gelsenkirchen i. W.

BONN 1938
Anton Brand, Bonn.

Gedruckt
mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. Grütz.
Korreferent: Professor Dr. Martini.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

*Meinen Eltern in Dankbarkeit.*

Während die Humoralpathologie Erkrankungen der Haut als Ausscheidungsbestrebungen bei einer gestörten Säftemischung im Innern des Organismus angesehen hatte, betrachtete v. Hebra die Haut mehr als selbständiges Einzelorgan und gab der Dermatologie eine deskriptiv-morphologisch und pathologisch-anatomisch eingestellte Forschungsrichtung. Zu verstehen ist diese Tatsache aus den großen Fortschritten der Zellularpathologie, Histologie und Bakteriologie in der damaligen Zeit. Man gelangte auf diesem Wege zwar zu einer bedeutenden Erweiterung der Einzelkenntnisse, verlor aber mehr und mehr den Blick für den engen Zusammenhang und die innige Zusammenarbeit des Hautorgans mit dem Gesamtorganismus in allen seinen Teilen und Funktionen. Erst etwa seit der Jahrhundertwende beschäftigte sich die dermatologische Forschung meist aus einem gewissen therapeutischen Dilemma heraus vor allem bei Hauterkrankungen unklarer Genese mit Problemen des Stoffwechsels, seiner nervösen und hormonalen Steuerung und seiner Beziehungen zum Integument. Manche dunkelen Vorstellungen der alten Humoralpathologen erhielten jetzt gewissermaßen ihren wissenschaftlichen Unterbau. Verschiedenartige Wege wurden zur Aufdeckung von Zusammenhängen zwischen Hautaffektionen und etwaigen Stoffwechselanomalien beschritten: Eingehendes Studium der Blutchemie brachte manche Aufklärung. Wo Bestimmungen dieser oder jener Substanz nicht ohne weiteres eine offensichtliche Störung zu Tage treten ließen, ergaben Belastungsproben oft einen vom Normaltyp abweichenden Reaktionsverlauf. Hinzukamen Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung der Haut selbst und die biologischen Vorgänge in ihr unter pathologischen, aber auch normalen Bedingungen, da vielfach noch die entsprechenden Kenntnisse über die physiologischen Verhältnisse fehlten.

Am längsten bekannt und untersucht sind die Korrelationen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Hautorgan, und zwar ist es hier wiederum das gehäufte Auftreten von Dermatosen beim Diabetes mellitus, dieser klassischen Störung des Kohlehydratstoffwechsels, das schon den alten Ärzten geläufig war und das einen solchen Zusammenhang beweist.

Die hier auftretenden Hautaffektionen lassen sich nach der Art ihrer genetischen Bindung an den Diabetes in 2 Gruppen einteilen, zwischen denen fließende Übergänge bestehen. Einmal schreibt man dem in der Diabetikerhaut nachgewiesenermaßen angereicherten Traubenzucker eine nährbodenverbessernde oder virulenzsteigernde Wirkung auf pathogene Mikroorganismen zu, die das Entstehen und Persistieren von Follikulitiden, Furunkeln, Pyodermieen, Mykosen, Balanitiden begünstigen soll. Während man hier also lediglich von einer indirekten, unterstützenden Rolle der Stoffwechselkrankheit sprechen kann, zählt man zur zweiten Gruppe diejenigen Dermatosen, bei denen die komplexe diabetische Stoffwechselstörung als solche das ursächliche Moment für das Auftreten der Hauterscheinungen darstellt: Hauttrockenheit, Pruritus, Ekzeme, Erytheme, Xanthome u. a. Hierbei herrscht über den genaueren kausalgenetischen Zusammenhang noch durchaus keine Klarheit. Einige Autoren, z. B. Bloch, schreiben dem Zucker oder einem hypothetischen Abbauprodukt des gestörten K.-H.-Stoffwechsels lediglich eine milieuschädigende Wirkung auf die Haut — vielleicht auf dem Wege einer primären Gefäßschädigung — zu, sodaß diese auf sonst unterschwellige exogene oder endogene Reize mit pathologischen Erscheinungen antwortet. Jadassohn dagegen betrachtet den Zucker oder toxische Stoffwechselprodukte selbst als direkt krankmachende Agentien und spricht von internen Toxikodermieen, sog. Diabetiden. Aber das sind Theorieen und Hypothesen, über die zu diskutieren, solange wir noch am Anfange eines Forschungsweges stehen, müssig ist.

Wenn man nun auch bei den genannten Erkrankungen

der Haut an das Vorliegen eines Diabetes denken und die entsprechenden Harn- und Blutuntersuchungen anstellen muß, so muß doch betont werden, daß keine von ihnen als obligate und spezifische diabetische Hauterkrankung bezeichnet werden kann, d. h., daß man aus dem klinischen und histologischen Bild der Dermatose nicht mit Sicherheit auf das Vorhandensein einer diabetischen Stoffwechselstörung im Inneren des Organismus schließen kann. Nur ein erst im letzten Jahrzehnt erstmalig und dann wiederholt beobachtetes Krankheitsbild, die Nekrobiosis lipoidica diabeticorum, scheint an die Zuckerkrankheit gebunden zu sein und nur bei Diabetikern vorzukommen. Es handelt sich dabei, wie der von Urbach vorgeschlagene Name andeutet, um eine Ablagerung von Lipoidsubstanzen in nekrobiotischen Cutisbezirken. Damit gehört die Dermatose auch zu der Gruppe der Lipoidstoffwechselerkrankungen der Haut, von denen uns bis vor etwa einem Jahrzehnt nur eine, das Xanthom mit seinen charakteristischen lipoidspeichernden Zellen, bekannt war. Mit den in den letzten Jahren erzielten Fortschritten gerade auf dem Gebiete des Fettstoffwechsels erkannte man auch hier die wichtige Rolle der Haut, sodaß der Urbachsche Versuch einer Einteilung und Normenklatur – mehr als einen Versuch kann eine Klassifizierung zu diesem Zeitpunkt noch nicht darstellen — 1932 schon 9 klinische Formen kutaner Lipoidosen unterschied. Hinzugekommen ist in den letzten Jahren noch die Psoriasis, die nach Grütz und Bürger als besonderer epidermaler Typ einer Lipoidose gelten kann.

Unter diesen kutanen Lipoidosen ist nun die Nekrobiosis lipoidica nicht die einzige mit Beziehungen zum Diabetes; vielmehr kennt man einen solchen Zusammenhang beim Xanthom schon seit etwa 100 Jahren (Addison, Gull). Über dessen Art brachte bereits im Jahre 1878 der Nachweis einer Anhäufung von Fett und Cholesterin im Blute von Xanthomträgern durch Quinquaud einigen Aufschluß. Untersuchungen vieler Autoren bis in unsere Zeit führten zu der Anschauung, daß es sich

beim Xanthom ganz allgemein um die kutane Manifestation einer Lipoidstoffwechselstörung handelt, die erkennbar ist an einer Erhöhung des Fettspiegels im Blut, einer Verschiebung des Verhältnisses der einzelnen Lipoidfraktionen untereinander oder an einer abnormen Reaktion auf Belastungsproben. Arbeiten von Umber, Bürger, Beumer u. a. deckten dann weiterhin das sehr häufige Vorhandensein einer Hyperlipoidämie bei Diabetikern auf. Damit war eine Brücke geschlagen zwischen dem Xanthom mit seinen Lipoiddepots und dem Diabetes mit seiner sekundären Fettstoffwechselstörung.

Dem Xanthoma diabeticum kommen nun zwar gegenüber den anderen Formen gewisse klinische Eigentümlichkeiten zu: Eine entzündlich gerötete Basis, der die gelbliche Kuppe des Knötchens aufsitzt; ziemlich akutes Auftreten; mäßiger Juckreiz; Rückbildung auf antidiabetisches Kostregime und Insulingaben. Doch sind diese Unterscheidungsmerkmale durchaus nicht eindeutig, und das histologische Bild ist bei allen Xanthomformen annähernd das gleiche; überall die von Touton beschriebenen Schaumzellen, sodaß eine strenge Trennung der diabetischen und anderen Xanthomformen durchaus nicht am Platze ist. Das Xanthom ist vielmehr als sichtbares Zeichen einer Fettstoffwechselstörung zu deuten, sei diese nun „essentiell", durch eine Lebererkrankung bedingt (cholämische Lipämie), mit einer Nephrose verbunden (Lipoidnephrose) oder eben diabetisch.

An dieser Stelle sei noch kurz der seltenen Xanthosis diabetica gedacht, jener eigentümlichen Verfärbung der Epidermis besonders jugendlicher Diabetiker. Diese ist rein alimentär bedingt, künstlich erzeugbar und beruht auf einer Speicherung von Lipochromen (Xanthophyll, Karotin), die aus der bei Diabetikern oft verordneten gemüse- bzw. vitamin A-reichen Kost stammen. Vermehrt sind diese Fettfarbstoffe dann auch im Serum; und zwar scheint diese Xanthosis besonders leicht bei einer Störung des Fett- und Lipoidstoffwechsels zustande zu kommen, denn Bürger und Reinhart

fanden bei xanthotischen Diabethikern in der Regel eine Hypercholesterinämie.

So ist es bei diesen beiden Hautaffektionen, dem Xanthoma diabeticum und der Xanthosis diabetica, eigentlich weniger die primäre Störung des Kohlehydratstoffwechsels als vielmehr die mit dem Diabetes mellitus oft verbundene sekundäre Fett- und Lipoidstoffwechselstörung, die den Kausalzusammenhang zwischen den Krankheitserscheinungen der äußeren Bedeckung und Körperinnerem herstellt. Das gleiche gilt auch für die Nekrobiosis lipoidica diabeticorum, deren klinisches Bild, Histologie und Pathogenese nun an Hand der bisherigen Veröffentlichungen und eines an der Bonner Hautklinik beobachteten Falles behandelt werden soll.

---

Zunächst sei ein kurzer Überblick über die Geschichte der Erkrankung gegeben.

Am 20. 4. 1929 demonstrierte Moritz Oppenheim in der Wiener Dermatologischen Gesellschaft eine „Eigentümliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes der Haut" bei einem 48-jährigen Diabetiker mit dem histologischen Befund „homogener, fast kernloser nekrobiotischer Balken und Schollen in der Cutis ohne Hyalin-, Amyloid- oder Kolloidreaktion". Erst Urbach drang mit einem weiteren, am 14. 1. 1932 erstmalig vorgestellten Fall tiefer in das Wesen der Erkrankung ein, indem er extrazelluläre Lipoideinlagerungen in den degenerierten Hautpartien und eine Erhöhung des Fett- und Cholesterinspiegels im Blute der Patientin nachwies. Erst bei der Diskussion dieses Falles erwähnte Oppenheim, daß auch bei seinem Patienten seinerzeit sudanophile Substanzen in den Herden festgestellt worden seien. Urbach hat dann an mehreren Stellen — Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Bd. XII/2; Archiv für Dermatologie und Syphilis Bd. 166 — das klinische und histologische Bild der Erkrankung ausführlich geschildert, seine Anschauungen über die Pathogenese

dargelegt und ihr den Namen „Nekrobiosis lipoidica diabeticorum“ gegeben. Oppenheim andererseits, für sich die Priorität in Anspruch nehmend, gab der Dermatose den Namen „Dermatitis atrophicans lipoides diabetica maculosa progressiva“. Inswischen ist das Krankheitsbild etwa 25mal in Deutschland (Galewski, Gottron), Italien (Balbi, Monacelli), den Vereinigten Staaten (Zeisler-Caro, Tonnenholz, Milchelson, Laymon, Gross-Machacek, Madden), der Tschecho-Slowakei (Milder), England (Klaber, Goldsmith), Österrreich (Kren, Urbach) und Rumänien (Nikolau) beobachtet und beschrieben worden.

---

Ein weiterer Fall gelangte an der Bonner Hautklinik zur Beobachtung und wurde bereits auf der 60. (Herbst)-Tagung der Vereinigung rheinisch-westfälischer Dermatologen in Bonn am 24./25. Oktober 1936 vorgestellt.

Es handelt sich um die 1876 geborene, also jetzt 61 Jahre alte Hausfrau Maria B.

**Anamnese:** Der Vater der Pat. starb mit 75 Jahren an Kopfgrippe, die Mutter mit 52 Jahren an Lungenentzündung. Von 3 Geschwistern starb ein Bruder mit 5 Jahren an den Folgen eines Unglücksfalles, ein Bruder mit 30 Jahren an tuberkulöser Rippenfellentzündung, die jetzt noch lebende Schwester ist gesund. Pat. hat 4 Kinder geboren, von denen eines im Alter von 4 Jahren an Diphtherie gestorben ist; die drei noch lebenden sind gesund. Keine Fehl- oder Frühgeburten. In der Familie, soweit der Pat. bekannt, kein Diabetes, keine Fettsucht, keine Gicht, keine Psoriasis, keine Gallensteinleiden.

An Kinderkrankheiten hatte Pat. Masern und Diphtherie. Im Alter von 20 Jahren nach Anlegen eines neuen Pelzes ekzematöser Ausschlag am Hals, der unter Salbenbehandlung in 4 Wochen abheilte, ohne später bei erneutem Tragen des Pelzes wieder aufzutreten. Nach dem dritten Wochenbett Abszeßbildung in der linken Brustdrüse; Incision; folgenlose Abheilung. Sonst ist Pat. nie ernstlich krank gewesen.

**Diabetes:** Im Jahre 1929 wurde bei der Pat. zufällig, ohne daß subjektive Symptome bestanden hätten, Zucker im Urin festgestellt. Eine Blutzuckerbestimmung wurde damals nicht vorgenommen. Pat. hielt dann eine kohlehydratarme, eiweiß- und besonders fettreiche Diät

ein; sie gibt überhaupt an, stets Liebhaberin fetter Speisen gewesen zu sein. Bei dieser Diät hat sie sich „recht wohl" gefühlt.

**Nekrobiosis lipoidica:** Am 6. 7. 1934 erschien die Pat. zum ersten Male in der Bonner Hautklinik, also im Alter von 58 Jahren und 5 Jahre nach Feststellung des Diabetes, mit einem etwa zehnpfennigstückgroßen, ovalen, gelblichroten Fleck auf dem linken Stirnhöcker, der damals etwa $^1/_2$ Jahr bestand und langsam zu der angegebenen Größe angewachsen war. Damals wurde nach dem klinischen und histologischen Bild die Diagnose „Boecksches Miliarlupoid mit Lipoidinfiltration des umgebenden Bindegewebes" gestellt.

Im November 1935 trat im Anschluß an eine Abrasio wegen klimakterischer Blutungen eine Verschlimmerung des Diabetes mit starkem Durst und Müdigkeit auf. Etwas später stellten sich dann Anfälle von Atemnot und Angstgefühl auf der Straße ein, die der Pat. ein Weitergehen unmöglich machten; dazu Ödeme in der Knöchelgegend und Nykturie. Wegen dieser Insuffizienzerscheinungen und der zunehmenden Symptome von Seiten des Diabetes suchte Pat. dann die Bonner Medizinische Klinik (Direktor Prof. Martini) auf, wo sie für 10 Tage aufgenommen wurde (30. 3. bis 9. 4. 36). Die Kreislaufbeschwerden fanden ihre Klärung durch den Befund einer Aortensklerose; es wurde eine Dauerdigitalisierung verordnet. Ferner wurde die Pat. auf eine Diät mit 50 g Kohlehydraten und 2mal täglich 15 Einheiten Insulin eingestellt.

Dabei fühlte die Pat. sich wohl; der Urin war stets zuckerfrei, auch Aceton konnte bei fortlaufender Kontrolle durch die Ambulanz der Medizinischen Klinik Bonn nie nachgewiesen werden.

Menopause mit 51 Jahren; mit 59 Jahren erneut Blutungen, die nach einmaliger Abrasio für immer schwanden.

**Allgemeinbefund:** (z. T. nach dem Krankenblatt der Bonner Med. Klinik): 156 cm große, 60,4 kg schwere Frau in sehr gutem Kräfte- und Ernährungszustand. Muskulatur schlaff. Fettpolster sehr reichlich entwickelt. Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Geringgradige Ödeme an beiden Knöcheln. Keine Drüsenschwellungen tastbar.

Kopf nicht klopf- und druckempfindlich. Nervenaustrittsstellen o. B. Augenbewegungen frei. Zunge feucht. Rachen, Tonsillen o. B. Gebiß sehr lückenhaft. Kehlkopf steht median. Keine Struma.

Brustkorb symmetrisch gebaut; beiderseits ausgiebige, gleichmäßige Atemexkursionen. Über der linken Mamma 5 cm lange, etwas gerötete, reizlose, gut verschiebliche Narbe.

Lungen: Grenzen vorn rechts 6. Rippe, hinten rechts 10. B. W. D., hinten links 11. B. W. D., beiderseits wenig verschieblich. Die Perkussion ergibt überall vollen Klopfschall, die Auskultation reines Vesikuläratmen ohne Nebengeräusche.

Herz: Relative Grenzen: Medianabstand rechts 4 cm, links 10,5 cm, oben 3. I. K. R. Spitzenstoß nicht verbreitert. Lautes, gießendes systolisches Geräusch über allen Ostien mit punctum maximum über der Aorta. $A_2 T_2 = P T_2$. Rhythmus regelmäßig. Puls gut gefüllt.

Abdomen: Fettreiche Bauchdecken. Leib weich und gut eindrückbar. Kein Druchschmerz, keine patholog. Resistenz. Alte Striae.

Leber überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger. Milz o. B. Nierengegend nicht druckempfindlich. Genitale äußerlich o. B.

Bewegungsorgane aktiv und passiv frei beweglich. An den unteren Extremitäten beiderseits starke Varizen.

Reflexe: Pupillen reagieren beiderseits prompt auf Lichteinfall und Naheinstellung. Patellar- und Achillessehnenreflexe beiderseits gut auslösbar. Motilität und Sensibilität o. B.

Blasen- und Mastdarmfunktion o. B.

Blutdruck: 160/75 nach R. R.

Röntgenbefund: Lungenzeichnung etwas deutlich, Zwerchfellwinkel frei. Herzschatten aortenkonfiguriert, nach links etwas verbreitert. Aortenschatten im Ascendensbereich deutlich verbreitert, im übrigen verlängert. Diagnose: Aortenkonfiguration, nach links etwas vergrößertes Herz. Dilatatio aortae asc.; Elongatio aortae; beginnende Lungenstauung? —

Elektrokardiogramm: Sichere Myocardschädigung (ST gerundet, unterhalb der isoelektrischen Linie; T negativ in 1. u. 2. Ableitung; 3. Ableitung o. B.)

Blutbefund: 4 600 000 Ery, Hgb. 70 % (Leitz). F. I.: 0,95. 6400 Leucocyten, 5 Eos, 2 N.Stabk., 50 N.Segm., 38 Lympho., 5 Mono.

Rest-N. 26,5; Harnsäure 2,9; Na Cl 540; Xanthoproteinwert 26; Bilirubin 0,4.

Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergreen: 22-50-98.

Urin: Reaktion sauer, spez. Gew.: 1025. Alb. ∅, Sacch. ∅, Urobilinogen ∅, Sed. ∅.

**Blutzucker:** Am 31. 3. 36 (vor der Einstellung) 274 mg %.
Bei 2mal täglich 15 Einh. Insulin und Diät (Brot 120,0 d. i. 50 g K. H., Milch ¼ l, 2—3 Eier, Fleisch 150,0 reichlich Gemüse, Fett 80 g) schwankte der Nüchternblutzuckerspiegel zwischen 122 und 230 mg %.

Tageskurve 6. 4. 37 186 — 236 — 244 bei 2mal 10 Einh. Insulin u. 50 g Kohlehydr.

„ 9. 4. 37 135 — 184 — 135 bei 3mal 10 Einh. Insulin u. 50 g Kohlehydr.

Urin dabei frei von Saccharum, Aceton, Acetessigsäure.
Augenspiegelbefund: Am Augenhintergrund beider Augen zahlreiche feine Blutungen. Keine sicheren Glaskörper- oder Linsentrübungen. Kein Fundus lipaemicus.

Wa. R. neg. Meinicke Kl. R. neg. Kahn neg.

**Hautbefund:** Die Haut weist in ihrer Gesamtheit keine Besonderheiten auf, höchstens ist eine gewisse Trockenheit feststellbar. Keine Kratzeffekte. Kopfhaar ergraut. Nägel o. B.

Am linken Stirnhöcker unmittelbar unter der Stirnhaargrenze findet sich ein gut talergroßer, ovaler Herd mit etwas gezackter Begrenzung gegen die normale Umgebung. Die Farbe des Herdes ist im Zentrum ein helles Braunrot; die braunrote Farbe ist jedoch nicht gleichmäßig verteilt, sondern an einzelnen Stellen zu tiefbraunen Flecken verstärkt, an anderen Stellen mit einer gelblichen Nüancierung versehen.

Die Peripherie des Herdes wird gebildet von einem 2 bis 3 mm breiten, entzündlich geröteten, gegenüber dem Zentrum etwas erhabenen Ring. Die hellrote Farbe des Ringsaumes sticht von der dunkleren des Zentrums sehr deutlich ab und weist auch einen schwachgelblichen Farbton auf. Die Rötung wird bei Glasdruck und Verziehen der Haut geringer, ohne jedoch ganz zu verschwinden. Die Begrenzung des Herdes gegen die normale Haut ist im allgemeinen scharf, stellenweise ist jedoch der Übergang ein allmählicher. Bei Betastung gewinnt man den Eindruck einer gewissen Derbheit; die Haut ist glatt und atrophisch, besonders im Zentrum; man vermißt die normale Felderung. Der Herd als Ganzes läßt sich auf der Unterlage gut verschieben. Ein von unten in den Herd eintretendes Gefäß ist innerhalb desselben sehr deutlich sichtbar, während es außerhalb nur verschwommen bläulich durch die unveränderte Haut hindurchschimmert. Keine Teleangiektasien in dem Herd oder dessen näherer Umgebung. Keine Schuppenbildung. Außer gelegentlichem Jucken keine subjektiven Beschwerden.

Am rechten Stirnhöcker, 2 cm unterhalb der Stirnhaar-

grenze, ein etwa bohnengroßer und 2 cm tiefer, von dem ersten durch normale Haut getrennt, ein kleinerer, sonst völlig gleichartiger Fleck. Beide Flecken haben hochrote Farbe, die auf Glasdruck etwas abblaßt, und die Konsistenz der normalen Haut, sind scharf begrenzt und weisen ganz geringgradige, kleinlamelläre Schuppung auf. Diese Effloreszenzen haben sich etwa in einem Jahr zu ihrer jetzigen Größe entwickelt und jucken gelegentlich etwas.

Auf der Vorderseite beider Unterschenkel findet sich im unteren Drittel über der Tibiakante an ungefähr symmetrischen Stellen je ein erbsengroßer Herd, der den Effloreszenzen am rechten Stirnhöcker in Form, Farbe und Konsistenz völlig gleicht.

Vergleicht man die jetzige Größe des Hauptherdes auf der linken Stirnseite mit einem Photo aus dem Jahre 1934, so kann man eine Größenzunahme von höchstens 1 cm im Durchmesser und damit ein äußerst langsames Wachstum in den verflossenen $2^1/_2$ Jahren feststellen. Damals war die scharfe Trennung zwischen Mitte und Peripherie nicht so deutlich wie jetzt, die gerötete Randzone beträchtlich breiter.

Die 4 frischen Herde an Stirn und beiten Unterschenkeln haben sich erst im Laufe des letzten Jahres entwickelt.

Von vorausgegangenen Verletzungen an den betroffenen Stellen weiß die Patientin nichts.

---

Um nun die von uns konstatierten Hautveränderungen mit den von anderen Autoren beschriebenen in Beziehung setzen und vergleichen zu können, erscheint es notwendig, eine Schilderung des klinischen Bildes der Nekrobiosis lipoidica diabeticorum nach der vorliegenden Literatur folgen zu lassen.

Oppenheim hat an Hand seines Falles nach einer dreieinhalbjährigen Beobachtungszeit eine eingehende Beschreibung des äußeren Erscheinungsbildes der Dermatose gegeben (Wiener Kli. Wo. 1932 I S. 314) und unterscheidet in ihrem Verlauf 3 Stadien:

„Es entsteht eine intensiv rote, derbe, auf Fingerdruck nicht abblaßende, erbsengroße Papel, die zum Teil mit festhaftenden Schuppen bedeckt ist (1. Stadium). Diese vergrößert sich, wird flach, verfärbt sich im Zentrum schwefelgelb, zumeist in kleinen Feldern, sodaß verschieden große Ringe entstehen, deren Zentrum gelb und deren Peripherie rot ist; allenthalben findet man auch Teleangiektasien (2. Stadium). Ein 3. Stadium, das sich aber nicht an allen Effloreszenzen ausbildet, besteht darin, daß in der Mitte die gelbe Scheibe einsinkt, sich weißlich verfärbt, fältelt, verdünnt wird und dem tastenden Finger das Gefühl einer Lücke gibt; dabei wird die Grenze der roten Peripherie undeutlicher und die Konturen weniger rund. Es entstehen dadurch kokardenähnliche Bildungen der Haut, im Zentrum weiß, dann ein gelber und schließlich ein roter Ring. Ein anderer seltener Ausgang zeigt sich in Form einer festhaftenden, zentralen, grauweißen Schuppe über einer deprimierten roten Delle im Zentrum und schließlich ein dritter in einem völlig spurlosen Verschwinden der Effloreszenzen. Die ganze Affektion entwickelt sich ungemein chronisch und ohne subjektive Symptome allmählich."

Urbach schreibt in seinem Handbuchbeitrag unter deutlicher Anlehnung an die Befunde Oppenheims: „Die Affektion beginnt mit einer intensiv roten, derben, linsengroßen, peripher wachsenden Papel, die über das Niveau der Haut erhaben ist. Bei längerem Bestand sinkt das Zentrum ein, nimmt eine sklerodermieartige Konsistenz an und wird schwefelgelb; an der Peripherie etabliert sich ein 2—3 mm breiter violettroter Ring. Die gelbe Farbe ist nicht gleichmäßig, sondern etwas durch dunklere Fleckchen unterbrochen, weiters von zahlreichen Teleangiektasien durchzogen. Bei genügend langer Beobachtung kann man eine Konfluenz und dadurch eine unregelmäßige Konturierung der Herde feststellen; gleichzeitig wird das Zentrum atrophisch, blaß und eingesunken; in der Umgebung bleibt ein roter Hof bestehen; zuweilen schuppen die Herde."

Diese Beschreibung Urbachs hat als Unterlage nur die beiden damals (1932) beobachteten Fälle. Wenn nun auch manche der in der Folgezeit beschriebenen, histologisch als Nekrobiosis lipoidica differenzierten Fälle klinisch zahlreiche der oben geschilderten Charakteristika aufwiesen, so zeigten doch wieder andere ein abweichendes Verhalten, sodaß man mit Kren das klinische Bild als variabel bezeichnen muß.

So sah Balbi bei seinem Pat. im Zentrum der größeren Effloreszenzen locheisenartig ausgestanzte Ulcerationen mit verschiedener Ausdehnung und unregelmäßigem, schmutzigweißem oder auch gelbem Grund. Auch Milder beschreibt geschwürigen Zerfall einiger und blaugraue Krustenbildung im Zentrum anderer Herde; ebenso beobachteten Michelson und Kren oberflächliche Ulcerationen. Bei der 48jährigen Patientin Michelsons hatten sich dagegen die Herde aus nach heißen Umschlägen an der kleinen Zehe und auf dem Fußrücken entstandenen Ulcera entwickelt, ohne später noch geschwürigen Zerfall zu zeigen. Bei einem 11jährigen diabetischen Kinde des gleichen Autors waren aus Furunkeln an den Insulininjektionsstellen erst ulcerative Prozesse und schließlich unregelmäßige, runde oder ovale, zyanotischrote, glanzlose narbenähnliche Herde ohne Gelbfärbung geworden, die sich histologisch als zur Nekrobiosis lipoidica gehörig erwiesen.

Was die Gelbfärbung angeht, so war diese in den älteren Herden meistens zu konstatieren, jedoch selten so ausgeprägt, daß sie die Bezeichnung „schwefelgelb“ verdiente. Auch zeigten einige Fälle (Balbi, Zeisler-Caro, Michelson) in der Verteilung der Gelbfärbung insofern ein zu den Schilderungen Oppenheims und Urbachs gegensätzliches Verhalten, als der Fall Balbis die Gelbfärbung in der Peripherie der Geschwüre und die 2 Fälle Zeislers und Caros und einer Michelsons gelbliche Ränder und ein rötlichbraunes Zentrum aufwiesen.

Die kokardenähnliche Struktur mit weißem Zentrum und dann von innen nach außen folgendem, gelbem und roten Ring wurde außer von Oppenheim (3. Stadium) niemals wieder in

diesem Ausmaße beobachtet. Auch Teleangiektasien und zentrale Schuppenbildung gehörten nicht zum regelmäßigen Befund. Die Form der Effloreszenzen war im allgemeinen rund oder leicht oval, jedenfalls entsprachen sich im großen und ganzen Längs- und Querausdehnung; Kren sah allerdings strangförmige Infiltrate, dem Verlauf von infiltrierten Venen entsprechend. Die Größe der langsam peripher wachsenden Scheiben überstieg selten einen Durchmesser von 6 cm. Die älteren Herde zeigten durchweg die derbe, sklerodermatische Konsistenz; ein deutliches Einsinken der Mitte — „Gefühl einer Lücke für den palpierenden Finger" nach Oppenheim — war nicht immer da.

Unser Fall zeigt in seinem makroskopischen Bild auch nur eine gewisse Übereinstimmung mit den angeführten Schilderungen Oppenheims und Urbachs. Der Hauptherd an der linken Stirn entspricht etwa dem 2. Stadium Oppenheims, jedoch ist die Farbe im Zentrum nicht schwefelgelb, sondern bräunlichrot mit stellenweiser Verstärkung zu einem tieferen Braun, stellenweiser Aufhellung zu gelblichen Flecken. Eindeutig sind Atrophie — gute Sichtbarkeit des venösen Gefäßes innerhalb des Herdes — und derbe, vielleicht sogar „sklerodermieartige" Beschaffenheit des Zentrums. Teleangiektasien vermissen wir ganz. Die frischen Herde gleichen äußerlich ziemlich genau dem 1. Stadium Oppenheims und auch den von anderen Autoren beschriebenen Anfangsbildern.

Der Verlauf der Dermatose ist ein äußerst langsamer, wie aus allen Veröffentlichungen hervorgeht; stürmische, multiple Aussaaten, etwa bei plötzlicher Verschlechterung der Stoffwechsellage, wurden nicht beobachtet, wenn auch natürlich eine Beschleunigung des Wachstums oder ein Neuauftreten von Herden bei einer solchen Sachlage durchaus denkbar wären. Im allgemeinen war es so, wie aus den anamnestischen Angaben der Patienten hervorgeht, daß anfangs nur ein Herd bestand, zu dem sich dann später regelmäßig noch weitere hinzugesellten. Überhaupt scheint das Nebeneinander der ein-

zelnen Stadien, von der erbsengroßen, roten, flachpapulösen oder makulösen Effloreszenz bis zur zentralatrophischen, derben, gelblichroten Scheibe, einigermaßen charakteristisch zu sein. Eine Wiederkehr zur normalen Hautbeschaffenheit oder ein spurloses Verschwinden, wie Oppenheim es in seinem Falle sah, wnrde von anderen Autoren bisher nicht beobachtet. Allerdings ist bei der Chronizität des Prozesses zu berücksichtigen, daß wir die Dermatose erst 8 Jahre kennen, und daher jetzt noch keineswegs ein endgültiges Urteil über ihren Ablauf und Ausgang gegeben werden kann.

In unserem Falle war es so, daß lange Zeit nur der eine, große Herd am linken Stirnhöcker beobachtet wurde. Erst im Laufe des vergangenen Jahres kam es zur Mehrzahl. Darüber, wie lange die Unterschenkelherde bei unserer Patientin bestehen, läßt sich mit Sicherheit nichts aussagen, da diese der Feststellung bei früheren Untersuchungen entgangen sein können.

Gerade die Tatsache, daß die unteren Extremitäten als Prädilektionsstellen anzusprechen sind — sämtliche Kranken hatten dort, mehr als die Hälfte n u r dort Herde —, veranlaßte uns zu einer besonders genauen, dann auch erfolgreichen Inspektion dieser Gegend. Für diese Vorliebe der Erkrankung für die unteren Extremitäten mögen, durch die Ungunst der statischen Verhältnisse bedingte, Störungen der Blut- und Lymphzirkulation verantwortlich zu machen sein (cf. diabetische Gangrän). Auf diese Verhältnisse wird bei Besprechung der Pathogenese noch näher einzugehen sein.

Schließlich noch ein Hinweis auf die Verteilung der Nekrobiosis auf die beiden Geschlechter: Wenn es auch gewagt erscheinen mag, bei einer Zahl von 24 Beobachtungen Statistik zu treiben, so ist die starke Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes doch sehr auffallend. 21 Frauen stehen nur 3 männliche Patienten gegenüber (87,5 %), während der Diabetes als solcher etwas mehr Männer als Frauen befällt.

Zusammenfassend ist zum klinischen Bild also zu sagen, daß es sich bei der Nekrobiosis lipoidica diabeticorum um

eine das weibliche Geschlecht bevorzugende, chronische, mit Vorliebe an den Unterschenkeln auftretende Dermatose handelt, deren Einzeleffloreszenzen sich aus etwa erbsengroßen, roten, maculösen oder flachpapulösen Herden zu gelblichroten, derben, scharfbegrenzten, zentralatrophischen Scheiben entwickeln. Ulcerationen, Schuppenbildung, Gefäßerweiterungen können das klinische Bild komplizieren, das überhaupt sehr variabel und different und jedenfalls nicht so typisch ist, daß daraus allein schon die Diagnose gestellt werden kann, es sei denn man würde durch die Kenntnis vom Vorliegen eines Diabetes mellitus auf die richtige Fährte gelenkt.

Differentialdiagnostische Erwägungen kommen vor allem für die fortgeschrittenen Herde in Betracht.

Diese können dem durch stärkeres Hervortreten der entzündlichen Erscheinungen charakterisierten Typ (Jadassohn-Pellizzari) der Dermatitis atrophicans maculosa sehr ähnlich sehen. Beide Affektionen haben in ihrer Entwicklung manches Gemeinsame: Auch bei der Dermititis atrophicans maculosa im Anfang scharf begrenzte, linsengroße, blaß- oder lividrote Flecke (Stad. erythematosum), die sich allmählich vergrößern, in der Mitte grübchenförmig einsinken, dort blaß, sehnig glänzend und schließlich weiß erscheinen, sodaß es auch hier zu annulären Formen kommt. Allerdings hat das Zentrum eine knitterige, zart fältelige Beschaffenheit, die bei der Nekrobiosis vermißt wird.

Ferner kann eine zirkumskripte Sklerodermie (Morphaea), besonders in der Abart der Morphaea plana atrophica mit ihrem leicht infiltrierten, einige Millimeter breiten, rötlichvioletten, etwas erhabenen Saum um die zentrale indurierte Platte ein sehr ähnliches Bild bieten.

Wenn Kren ausführt: „Es gibt Fälle, die einem tiefen Infiltrat mit so zart rosaroter Färbung an der Oberfläche entsprechen, daß sie ganz das Bild eines Darier-Roussy zeigen", so weist er damit auf eine weitere differentialdiagnostische Schwierigkeit hin, die in gleicher Weise auch für die Abgren-

zung gegenüber dem Erythema induratum Bazin besteht, das ja nach neueren Anschauungen auch Dariers selbst vom Sarcoid Darier-Roussy nicht scharf zu trennen ist.

Besonders bedeutsam ist in unserem Falle die Beziehung zu einer anderen Tuberkulidform, dem Boeckschen Sarkoid oder Miliarlupoid, denn bei der ersten Untersuchung im Jahre 1934 wurde die Affektion, wie erwähnt, klinisch und histologisch — auf die mikroskopische Differenzierung wird später noch einzugehen sein — dem Boeckschen Sarkoid zugerechnet. Und zwar kommt dessen großknotige, in scharf begrenzten Einzelherden auftretende Form in Frage, bei der es sich um meist im Gesicht lokalisierte, von einem anfangs roten oder braunroten, etwas papulösen Zentralherd aus peripherwärts in Ringformen fortschreitende Effloreszenzen handelt, die später in der Mitte atrophisch und z. T. depigmentiert, von einem schmalen, etwas wallartig erhabenen, rotbraunen Grenzsaum umgeben sind. Im Zentrum der Herde sind weiter beim Miliarlupoid auf Glasdruck feinste, staubförmige Fleckchen zu erkennen; diese fehlen jedoch bei unserer Patientin völlig. Auch eine — meist beobachtete und nach Schaumann sogar obligate — Schwellung von Lymphknoten, eine Splenomegalie, Lungenveränderungen oder anderweitige Zeichen einer Organtuberkulose können in unserem Falle nicht festgestellt werden. Trotzdem muß bei unserer Pat. allein nach dem klinischen Bild die Diagnose offen bleiben.

Alle diese erwähnten differentialdiagnostischen Schwierigkeiten entstehen besonders bei fehlender oder nur schwach ausgebildeter Gelbfärbung der Nekrobiosis lipoidica; ist diese deutlich vorhanden, so liegt natürlich noch eine Verwechslung mit einem Xanthom nahe, und zwar mit dem planen, auch manchmal mit einem entzündlichen Hof umgebenen, gern am Augenwinkel, aber auch an anderen Stellen lokalisierten Formen. Die anderen Lipoidstoffwechselstörungen der Haut brauchen, wie aus einem Vergleich ihrer klinischen Bilder mit dem der Nekrobiosis lipoidica hervorgeht, nicht so sehr in den

Kreis der differentialdiagnostisch zur Debatte stehenden Erkrankungen einbezogen zu werden.

Abschließend muß also zu Besprechung des klinischen Bildes der N. l. d. noch einmal betont werden, daß dieses allein nicht ausreicht, um die Diagnose zu stellen, sondern daß eine mikroskopische Untersuchung zur endgültigen Klärung des Befundes unbedingt erforderlich ist.

---

Die am 24. 3. 1937 vorgenommene Probeexzision aus dem Herd am linken Stirnhöcker erfaßte sowohl einen Teil des entzündlich geröteten peripheren Ringsaumes als auch ein Stück der zentralen gelblichen Partie. Fixierung in Formol. Einbettung in Gelatine.

Histologischer Befund: Die Epidermis ist verschmälert und abgeflacht mit Verstrichensein des Papillarkörpers an einzelnen Stellen. In der zellulären Zusammensetzung der Epidermis zeigen sich keine Abweichungen von der Norm.

Die auffallendsten Veränderungen finden sich in der Cutis. In deren tieferen Schichten sieht man mächtige, zum Teil bis in die Subcutis reichende, langgestreckte, herdförmige, stellenweise scharf begrenzte und vom umgebenden Bindegewebe eingefaßte, andernorts mehr diffus in die Umgebung übergehende Zellhaufen; einige von ihnen konfluieren, andere sind durch schmale Bindegewebsbrücken voneinander getrennt. Die kleineren der Infiltrate sind deutlich um Gefäße, deren Wand verdickt und deren Intima gewuchert sind, angeordnet und bestehen in der Hauptsache aus Lymphozyten und Plasmazellen. Bei den größeren Infiltraten ist eine Beziehung zu den Gefäßen nicht eindeutig erkennbar; diese zeichnen sich durch eine Polymorphie der Zusammensetzung aus. Man findet in ihnen neben reichlich Plasmazellen Lymphozyten, Epitheloidzellen, Fibroblasten, ferner Histiozyten und endlich auch Riesenzellen vom Langhanstyp mit randständigen Kernen. Wesentliche Unterschiede zwischen den der Randpartie und den

dem Zentrum angehörigen Infiltraten bestehen nicht; höchstens sind die letzteren größer und mächtiger und enthalten mehr Riesenzellen. Irgendwelche Zeichen von Verkäsung oder anderer Nekrose sind innerhalb keines der Infiltrate zu konstatieren.

Während sich also in den tieferen Cutis- und oberen Subcutisschichten die beschriebenen Infiltrate vorfinden, sind die oberen und mittleren, also zwischen den Zellhaufen und der Epidermis gelegenen, Cutisschichten auffallend kernarm. Nur in unmittelbarer Nähe der Gefäße, deren Wände auch hier verdickt sind, finden sich kleinere Zellnester. Das Bindegewebe dieser Gebiete ist in schollige, gequollene, kernlose, bei der van Gieson-Färbung nicht den gewohnten leuchtendroten, sondern einen mehr blaßgelbroten Farbton zeigende Massen umgewandelt. Diese als Zeichen eines langsamen degenerativen Absterbens des Gewebes, also als Nekrobiose zu bezeichnenden Veränderungen sind am hochgradigsten über den älteren, der zentralen Partie angehörigen Infiltraten ausgeprägt, während die oberen Coriumschichten sich peripherwärts mehr und mehr einem normalen Bau nähern. Die elastischen Fasern fehlen innerhalb der Infiltrate ganz und sind in den nekrobiotischen Bezirken der papillären und subpapillären Cutisschichten rarefiziert, stellenweise bis zu völligem Schwund. Wo sie vorhanden sind, sind sie teilweise zu klumpigen, nicht mehr die Faserstruktur und Netzanordnung zeigenden Massen zusammengeballt. In den peripheren Gebieten finden wir ein fast normales Verhalten der Elastica, dort sind die Infiltrate stellenweise davon eingefaßt.

Diese in unserem Falle unter Anwendung der Hämalaun-Eosin-, van Gieson-, Elastica- und Pappenheimfärbung gefundenen histologischen Veränderungen decken sich im wesentlichen mit denen der anderen Autoren (Oppenheim, Urbach, Balbi u. a.). Auch diese beschreiben bei nur geringgradigen oder atypischen Epidermisveränderungen die charakteristischen pathologischen Erscheinungen in der Cutis als Gefäßläsionen

mit zellulären Infiltraten und Nekrobiose; und zwar läßt sich unter Zusammenfassung der bisher in der Literatur festgelegten Befunde im einzelnen folgende Schilderung der histologischen Verhältnisse geben:

Die Gefäßläsionen bestehen in Wandverdickung mit Beteiligung aller Schichten, besonders Wucherung der Intima, manchmal bis zu mehr oder minder vollständiger Obliteration des Lumens (Gross-Machacek) oder auch — bei ulcerativen Prozessen — in Thrombosierung mit Organisation (Balbi). Die Infiltrate sind zumeist perivaskulär angeordnet, oft nur schmale Zellmäntel um die Gefäße, in anderen Fällen jedoch massive, gut abgegrenzte Zellnester und -haufen. Die perivaskulären Zellmäntel bestehen hauptsächlich aus Lymphozyten, während sich sonst außerdem in den Infiltraten reichlich Plasmazellen, Fibroblasten, ferner Histiozyten, aber auch Riesenzellen (Urbach, Michelson, Laymon) finden. Die nekrobiotischen Bezirke sind gekennzeichnet durch Kernarmut, Umwandlung des Bindegewebes in schollige, schlecht färbbare Massen und fast völliges Fehlen der elastischen Fasern. Diese Gebiete sind häufig von den beschriebenen Infiltraten eingefasst.

Gegenüber diesen Befunden, die im wesentlichen auch von uns erhoben werden können, sind jedoch in unserem Falle folgende Besonderheiten hervorzuheben: 1. Die Mächtigkeit und kolossale Ausdehnung der Infiltrate unterhalb der Nekrobosepartien und 2. ihr ausgesprochen tuberkuloider Bau, der durchaus in Form, Begrenzung und Zusammensetzung das Aussehen eines Boeckschen Miliarlupoides bietet, wozu allerdings weniger der Reichtum an Plasmazellen und Lymphozyten, andererseits der relative Mangel an Epitheloidzellen passen.

Wesentlich und ausschlaggebend für die Sonderstellung der Dermatose ist nun das Verhalten der nekrobiotischen Gebiete gegenüber den histochemischen Methoden zum Nachweis von Fetten und Lipoiden, besonders gegenüber der dominierenden Sudanfärbung.

Bei Anwendung folgender Fettfärbemethoden:

1. Sudan III in 40%igem Alkohol (Romeis),
2. Sudan III in 70%igem Alkohol,
3. Scharlachrot in 40%igem Alkohol,
4. Scharlachrot in 70%igem Alkohol, wobei sich 1. und 3. als den anderen Methoden überlegen erwiesen haben, ergeben sich in unserem Falle folgende Befunde:

Die beschriebenen nekrobiotischen, scholligen Massen zwischen den Infiltraten und der Epidermis zeigen eine bräunlichrote, deutlich vom leuchtenden Rot des Unterhautneutralfettes verschiedene Färbnng. Unter der gerechtfertigten Voraussetzung, daß die Sudanfärbung als fett- und lipoidspezifisch gelten kann, haben wir es hier also mit Lipoideinlagerungen zu tun. Die Lipoidzonen finden sich nur in den der zentralen, älteren Partie entsprechenden Schnittgebieten, während die peripheren Bezirke keine Sudanophilie aufweisen. Sie reichen nach oben zu nicht ganz bis an den Papillarkörper, sondern sind von diesem durch einen schmalen Streifen nekrobiotischen Gewebes getrennt. Nach unten stoßen die lipoiddurchtränkten Massen stellenweise unmittelbar an die beschriebenen Infiltrate, teilweise dringen sie zwischen je zwei dieser Zellhaufen in die Tiefe. Das Lipoid ist teils dichter, teils lockerer gelagert, stellenweise zu klumpigen oder streifigen Ansammlungen konzentriert, jedoch nirgends innerhalb von Zellen, etwa in Gestalt der Toutonschen Schaumzellen, zu finden. Im Gegensatz zu Urbach u. a. können wir Fettkügelchen in rosenkranzartiger oder traubiger Anordnung nicht konstatieren. Auch Ablagerung von Lipoid in konzentrischen, den alten Blutgefäßen entsprechenden Linien oder in der Wand von Blutgefäßen, wie sie Balbi und Milder gefunden haben, ist bei uns nicht vorhanden, sondern lediglich eine diffuse Durchtränkung des nekrobiotischen Gewebes.

Schließlich zeigt auch das innerhalb der beschriebenen, mächtigen Infiltrate zwischen den Zellen spärlich erhaltene Bindegewebe deutlich eine schwachrötliche Nüancierung.

In Übereinstimmung mit Urbach können wir in den sudanophilen Partien keine Doppelbrechung feststellen; ebenso hat auch bei uns Zusatz einer 0,5 %igen Digitoninlösung in 85 %igem Alkohol keine Kristalbildung zur Folge.

Die auf der Liebermann-Burkhardtschen Reaktion beruhende Schultzsche Methode zum Nachweis von Cholesterin und Cholesterinestern im Gewebe ist in unserem Falle sowohl nach mehrtägiger Sonnenbelichtung als auch nach 2stündiger Höhensonnenbestrahlung wie auch nach 2tägiger Beizung der Schnitte in einer $2^1/_2$ %igen Lösung von violettem Eisenalaun negativ, d. h. es ist nach Zusatz einiger Tropfen eines gleichteiligen Gemisches von Eisessig und konz. Schwefelsäure zu den vorbehandelten Schnitten keinerlei Grün- oder Grünblaufärbung zu sehen.

Dagegen ergibt die Färbung nach Lorrain-Smith-Dietrich in den zur Debatte stehenden Nekrobiosezonen eine deutliche, der Sudanophilie in ihrer Ausbreitung entsprechende, matte Schwarzfärbung.

Mit Nilblausulfat färben diese sich nicht rot, sondern bläulich.

Nach dem Ausfall dieser Färbemethoden läßt sich nur sagen, daß wir es bei den abgelagerten Stoffen mit Lipoiden im engeren Sinne zu tun haben. Reine Neutralfette dürfen bei dem mit Sudanfärbung deutlich verschiedenen Farbton der Nekrobiosezonen gegenüber dem des Unterhautfettgewebes wohl ausscheiden. Welcher Art die Lipoide sind, ob es sich um Cholesterin, Cholesterinester, Phosphatide, Gemische dieser Stoffe untereinander oder mit Neutralfetten und Fettsäuren handelt, läßt sich auf färberischem Wege allein nicht entscheiden. Denn trotz der großen Zahl von Methoden, die uns zur Verfügung stehen, haben diese alle nach Hueck, Kaufmann und Lehmann, Arndt u. a. nur einen sehr beschränkten Wert zur genaueren Differenzierung von Fettsubstanzen; ja Kaufmann und Lehmann gehen sogar so weit, daß sie alle histochemischen Fettfärbeverfahren „als zur Unterscheidung bestimmter, chemisch abgrenzbarer Fettstoffe unbrauchbar“ ablehnen. Auch

der negative Ausfall der Schultzschen Reaktion spricht nicht gegen das Vorhandensein von Cholesterin und seinen Estern, da nach Arndt nur das Cholesterin-Oleat die Reaktion einigermaßen zuverlässig gibt, während das Cholesterin selbst und seine übrigen Ester sich oft refraktär verhalten. Daß in unserem Falle die Untersuchung im Polarisationsmikroskop das Fehlen anisotroper Substanzen ergab, spricht vielleicht schon eher für die Abwesenheit von Sterinen.

Weiter bringen würde uns also nur eine rein chemische Untersuchung der erkrankten Gewebe. Diese konnte von uns wegen der geringen Menge zur Verfügung stehenden Materials — kosmetische Rücksichten! — nicht ausgeführt werden und wurde bisher auch nur einmal von Zeisler und Caro vorgenommen, die aber auch nur eine Lipoidvermehrung gegenüber gesunder Haut feststellten, ohne spezielle Analyse der Stoffe.

---

Nach Urbach, der in seinem Falle eine Hyperlipoid- und Hypercholesterinämie fand, handelt es sich bei der Ablagerung der Lipoide um eine Imbibition des primär nekrotischen Gewebes aus einem lipoidüberladenen Blute. Die daher auch bei unserer Patientin vorgenommenen Bestimmungen im Nüchternblutserum hatten folgendes Ergebnis:

| | | |
|---|---|---|
| 1. 14. Oktober 1936: | Gesamtfett | 640 mg % |
| | Gesamtcholesterin | 185 mg „ |
| | Freies Cholesterin | 85 mg „ |
| | Ester-Cholesterin | 100 mg „ |
| | Ester-% | 54,05 „ |
| | Freies : Ester-Chol. | 1 : 1,18 |
| 2. 8. April 1937: | Gesamtfett | 500 mg % |
| | Gesamtcholesterin | 90 mg „ |
| | Freies Cholesterin | 65 mg „ |
| | Ester-Cholesterin | 25 mg „ |
| | Ester-% | 27,78 „ |

| | |
|---|---|
| Freies : Ester-Chol. | 1 : 0,38 |
| Lipoidphosphor | 6,27 mg % |
| Phosphatide (Lecithin u. a. berechnet aus P-lipoid mal 26,3) | 164,9 mg „ |
| Rest (Neutralfette, Fettsäuren, Seifen) | 245,1 mg „ |

Das Cholesterin wurde gravimetrisch mit der Windaus-'schen Digitoninfällungsmethode bestimmt.

Die Phosphatidmenge erhielten wir aus dem nach v. Embden bestimten Extraktphosphor durch Multiplikation mit dem Faktor 26,3.

Auffallend ist die Verschiedenheit der in halbjährigem Abstand gefundenen Werte. Die Voraussetzung identischer Untersuchungsbedingungen ist gegeben: in beiden Fällen gleiche Methodik und Nüchternserum.

Der Gesamtfettwert ist bei 1. und 2. normal.

Bei der ersten Bestimmung liegt der Gesamtcholesterinwert durchaus im Bereich der Norm, wie ein Vergleich mit den mit der gleichen Methode an Stoffwechselgesunden ausausgeführten Bestimmungen Lenzens an der Bürgerschen Klinik zeigt. Dieser fand nämlich bei 68 Probanden aus allen Lebensaltern durchschnittlich etwa zwischen 160 und 210 mg % liegende Werte und bei der Altersklasse zwischen 50 und 70 Jahren einen mittleren Gesamtcholesterinwert von 194 mg %.

Während beim ersten Male zwar auch schon die Esterquote zugunsten des freien Cholesterins — normalerweise nach Bürger freies : gebund. Chol. = 1 : 1,7—2 — verschoben war, ergab die zweite Untersuchung bei einem sehr niedrigen Gesamtcholesterinwert auch einen abnorm geringen Esteranteil mit einer direkten Umkehr des Verhältnisses. Diese Verminderung der Esterquote wurde von Bürger häufiger bei mechanischem Ikterus, aber auch bei Lebererkrankungen ohne Ikterus (Lebercirrhose) beobachtet und durch eine gestörte Resorption von Fettsäuren und dadurch verminderte Veresterungs-

möglichkeit erklärt. Thannhauser, der die Bezeichnung „Estersturz“ prägte, nimmt dagegen eine Schädigung der Leber mit Einbuße ihrer esterifizierenden Kraft an. Die erwähnten Untersuchungen Lenzens haben jedoch auch bei Stoffwechselgesunden niedrige Esterwerte ergeben, sodaß man allzu weitgehende Schlüsse aus solchen Befunden wohl nicht ziehen darf. Immerhin ist der äußerst tiefe Esterwert unserer Pat., wie er so niedrig von Lenzen nie gefunden wurde, ferner die Tatsache, daß bei unserer Patientin die Leber, die mit großer Wahrscheinlichkeit für die Konstanz der Lipoidspiegel im Blute sorgt, palpatorisch vergrößert ist (überragt den Rippenbogen um 3 Querfinger) wohl doch im Sinne einer Fettstoffwechselstörungzu werten. Ferner ist zu bedenken, daß die Pat. seit langem unter Insulin steht und daß dieses neben dem Kohlehydratstoffwechsel auch den diabetogen gestörten Fettstoffwechsel günstig beeinflußt. Daher können früher durchaus sinnfälligere Veränderungen bestanden haben, eine Hypercholesterinämie kann inzwischen abgesunken sein, zumal ja ein Vergleich der beiden Untersuchungen eine fallende Tendenz des Fett- und Cholesterinspiegels zeigt.

Unser Phosphatidwert mit 164,9 mg % muß im Vergleich zu den von Urbach angegebenen Normalwerten von 200—250 als erniedrigt, bei Vergleich mit den Bürgerschen Zahlen von 150—260 mg %, die eine große normale Schwankungsbreite zum Ausdruck bringen, als niedrignormal angesprochen werden.

Urbach selbst fand bei seiner Pat. mit der Authenrieth-Funkschen colorimetrischen Methode einen Gesamtcholesterinwert von 270, Oppenheim einen solchen von 275 mg %. Auch andere Autoren (Zeisler-Caro, Gottron, Nikolau, Balbi) fanden mit Zahlen über 250, teilweise über 300 mg % ebenfalls recht hochgradige Hypercholesterinämieen. Gottron konnte bei einem seiner Fälle den enormen Wert von 720 mg % ermitteln, der dann einige Wochen später unter Insulinbehandlung auf 320 mg % abgesunken war. Indessen wurden auch von verschiedenen Autoren (Kren, Klaber, Gottron, Tonnenholz) durchaus im Bereich der Norm liegende Werte gefunden. Einen äußerst hohen Ge-

samtfettwert fand Balbi mit 1080 mg %; dieser sank bei einmonatiger Insulinkur auf 870 mg %.

Eingehendere Analysen mit Zerlegung des Cholesterins in seinen freien und gebundenen Anteil liegen nur 5 vor (3 Fälle Gottrons, Kren, Balbi), und zwar entfielen dabei 60—75 % der Gesamtcholesterinmenge auf die Ester. Eine Verschiebung der Esterquote war also nicht zu konstatieren.

Phosphatidwerte werden von Balbi mit 380 und von Michelson mit 178 mg % angegeben. Fettsäurezahlen ermittelten Gottron mit 549 mg % (in einem Fall mit normalen Cholesterinwerten) und Michelson mit 428 mg %.

Bei der von Kren vorgenommenen Cholesterinbelastung nach Bürger blieb der normalerweise eintretende Cholesterinanstieg nach 4 Stunden aus, die Belastung Balbis ergab einen verzögerten Abfall zum erhöhten Ausgangswert. Allerdings gab dieser Autor 4 g Cholesterin in 80 g Olivenöl, statt, wie von Bürger vorgeschrieben, 5 g in 100 g Olivenöl.

Die Diskussion der im Schrifttum niedergelegten Angaben über Lipoid- und besonders Cholesterinwerte stößt deshalb auf große Schwierigkeiten, weil nur in den allerwenigsten Fällen von den Autoren die angewandte Methode mitgeteilt wird. Und das ist notwendig, denn die Normalwerte, die bei den einzelnen, in großer Zahl vorhandenen Bestimmungsmethoden gravimetrischer und colorimetrischer Natur gefunden wurden, differieren untereinander sehr erheblich. Nach Bürger liefert wirklich zuverlässige Zahlen nur das — von uns angewandte — Windaussche Digitoninfällungsverfahren, und sind die colorimetrischen Bestimmungen, z. B. die nach Bloor, unzulänglich.

Für die Beurteilung des Verhältnisses vom freien zum veresterten Cholesterin ist schließlich noch eine neuere, im Bürger'schen Institut gemachte und von diesem auf den Wiesbadener Kongreßverhandlungen am 20. 4. 37 mitgeteilte Beobachtung von Bedeutung. Es hat sich nämlich gezeigt, daß Blut bei 37 Grad aufbewahrt in vitro sekundäre Veresterungen erkennen läßt, wodurch sich der Esterquotient noch außerhalb

des Körpers beträchtlich verschieben kann. Durch diese Erkenntnis wird, wie Bürger ausführte, die Revision mancher früheren Befunde nötig werden.

---

Ursprünglich bestanden hinsichtlich der Pathogenese der Nekrobiosis lipoidica diabeticorum weitgehende Unterschiede zwischen den Auffassungen Oppenheims und Urbachs. Oppenheim nahm im Gefolge der den Prozeß einleitenden Entzündungserscheinungen eine lipoide Degeneration des Bindegewebes an, einen Umbau des Kollagens und Elastins über das Hyalin und Kolloid hinaus in das Lipoid. Urbach dagegen lehnt diese lokale Entstehung von Fett aus Eiweiß, der augenblicklich herrschenden Lehrmeinung der pathologischen Anatomie folgend, als im tierischen oder menschlichen Organismus nicht nachgewiesen, ab und gibt folgende Erklärung:

„Wir sind der Ansicht, daß toxische, durch die diabetische Grunderkrankung bedingte Stoffe zuerst die im histologischen Bild festgestellten, schweren Gefäßveränderungen in der Cutis erzeugen, welch letztere dann durch lokale Zirkulationsstörungen die Bindegewebszellen in ihrer Lebenskraft so stark schädigen, daß eine Nekrobiose entsteht. Diese ist gekennzeichnet durch den Verlust der Zellen, die Homogenisierung des Bindegewebes und die Ablagerung von Kalksalzen. Die Anwesenheit von Lipoid erklären wir uns durch eine Imbibition des nekrotischen Gewebes mit aus dem Blute daselbst zur Abscheidung kommenden Fettsubstanzen, und zwar stellen wir uns auf Grund der bekannten Tatsache, daß nekrotische Gewebsmassen prädisponiert sind als Ablagerungsstätten aller möglichen im Körper kreisenden Stoffe, vor, daß die im Blute von Diabetikern stets vermehrten lipoidigen bzw. cholesterinigen Substanzen am Locus minoris resistentiae zur Abscheidung kommen."

Oppenheim hat sich inzwischen der Meinung Urbachs insofern angeschlossen, als auch er jetzt nicht mehr an eine fettige Degeneration, sondern an eine Imbibition und Infiltration

des primär degenerierten Bindegewebes mit Lipoiden glaubt, wobei man unter Infiltration eine Speicherung in gesundem, unter Imbibition eine Speicherung in krankem Gewebe aus mit den betreffenden Stoffen überladenem Blute versteht.

Allerdings betont Oppenheim nach wie vor stärker die entzündlichen Erscheinungen, die den Prozeß nach seiner Ansicht einleiten und die äußerlich in der Rotfärbung der jungen und der Peripherie der älteren Herde ihren Ausdruck finden; er schlägt daher auch den Namen „Dermatitis atrophicans lipoides diabetica maculosa progressiva“ vor. Auch Zeisler hält den primär entzündlichen Charakter für wesentlich und stützt sich dabei auf die massiven persivaskulären Infiltrate. Andere Autoren (Weidmann, Balbi) erblicken in der Thrombose und der dadurch bedingten Ernährungsstörung umschriebener, von der Blutversorgung abgeschlossener Gewebsbezirke ein wichtiges Moment. Damit beständen dann Beziehungen zur diabetischen Gangrän, bei der es sich ja auch um eine diabetogene, fortschreitende Ernährungsstörung der Gefäßwand mit Wandverdickung und häufig hinzutretender Thrombose handelt. Michelson spricht geradezu von abortiven Formen diabetischer Gangräne und hält einen Zusammenhang umso mehr für wahrscheinlich, als er auch in diesen einen erhöhten Fettgehalt gegenüber Nekrosen bei Nichtdiabetikern chemisch nachgewiesen hat. Beide Erkrankungen lokalisieren sich mit Vorliebe an den unteren Extremitäten, wofür sicherlich die durch die ungünstigen Blutströmungsverhältnisse bedingten Stase-, ja Rückflußerscheinungen im venösen System (cf. variköser Symptomenkomplex) verantwortlich zu machen sind. Diese bewirken wohl auch im Kapillargebiet der Haut eine Strömungsstockung kohlensäurereichen Blutes und eine Erschwerung des Blut- und Lymphaustausches und bereiten damit den Boden für Ernährungsstörungen sowohl in der Gefäßwand als im Gewebe.

Welcher Art die „toxischen, durch den diabetischen Grundprozeß bedingten Stoffe“ sind, die die schweren Gefäß

veränderungen in der Cutis erzeugen, wissen wir nicht. Dafür, daß es die im Blut vermehrten Lipoide sein könnten, spricht mancherlei. Einmal wurden diese von Balbi, bei dessen Fall die Gefäßläsionen besonders hochgradig waren, in den Gefäßwänden selbst in großen Mengen zur Darstellung gebracht. Sodann schreiben wir ja auch dem Cholesterin eine bedeutsame Rolle bei der Pathogenese der Arteriosklerose zu und wissen, daß sich durch Cholesterinfütterung Intimadegenerationen mit Einlagerung doppelbrechender Fette erzeugen lassen. Daß es gerade in den Hautgefäßen durch einen erhöhten Lipoidzustrom zu Schädigungen kommen kann, ist vielleicht aus der diesen Gefäßgebieten von Grütz und Bürger zugesprochenen Aufgabe der Elimination überschüssiger Blutlipoide aus dem Körper zu erklären. Die Untersuchungen Kreibichs, der in den Kapillarendothelien der Haut unter pathologischen, jedoch auch unter physiologischen Verhältnissen die Anwesenheit von Lipoidsubstanzen nachwies; die Beobachtungen an Xanthomen mit dem initialen Auftreten der Schaumzellen in unmittelbarer Umgebung der Kapillaren; die histochemischen Verhältnisse im Falle der von Bürger und Grütz beschriebenen hepatosplenomegalen Haut- und Schleimhautlipoidose; der von Grütz erbrachte histologische Nachweis „des Einströmens von Lipoidsubstanzen aus dem Papillarkörper durch die Interzellularspalten hinein in die Epidermis und die Anhäufung derselben in den psoriatischen Schuppen“; alle diese Tatsachen und noch manche andere sprechen nach Grütz und Bürger dafür, daß das Kapillarsystem der Haut als Ausscheidungsort für Lipoide aus dem Serum in gesunden und kranken Tagen eine wichtige Rolle spielt. Und so wäre es auch denkbar, daß die Gefäße durch die im Übermaß anströmenden Lipoide auf die Dauer geschädigt würden.

Daß andererseits aber beim Xanthom, bei der hepatosplenomegalen Lipoidose, bei der Psoriasis und anderen Erkrankungen, bei denen auch ein Überangebot an Lipoiden vorzukommen pflegt, Gefäßveränderungen fehlen, spricht dafür, daß nicht die

Lipoide selbst, sondern andere diabetische Noxen bei der Nekrobiosis lipoidica auf die Gefäße schädigend einwirken und vielleicht auch die Entzündungsprozesse verursachen. Die Prädisposition der Diabetiker zu Gefäßerkrankungen ist uns ja aus dem Auftreten der Gangrän und dem häufigen gleichzeitigen Bestehen von Zuckerkrankheit und Arteriosklerose — siehe auch unsere Pat. — geläufig.

Schließlich können die Gefäßveränderungen vielleicht auch einmal unabhängig vom Diabetes entstehen und zur Nekrobiose und Lipoidablagerung führen, die dann allerdings ihrerseits durch die Zuckerkrankheit bedingt sind. Das scheint der Fall Monacellis zu zeigen, der die Nekrobiosis l. d. bei einer 28jährigen Luica mit schwerem Diabetes beobachtete und vermutet, daß die vorhandenen Gefäßläsionen auf die Lues zurückzuführen und die auslösende Ursache für die Degeneration und Nekrobiose mit darauffolgender Ablagerung von Lipoidsubstanzen gewesen sind.

Endlich kann man auch mit Nikolau die Ansicht vertreten, daß es sich um einen Entzündungsprozeß handelt, der ursprünglich in keiner kausalen Beziehung zum Diabetes steht, sondern einer unbekannten (infektiösen?) Ursache zuzuschreiben ist, die zu dieser speziellen Degeneration des Bindegewebes führt. Der Zusammenhang zum Diabetes wäre dann nur in der Tatsache zu suchen, daß diese degenerierten Partien die Fettimbibition erleiden. Auch Weidmann hält, wie aus seiner Diskussionsbemerkung zu den Fällen Zeislers und Caros hervorgeht, einen sekundären Einfluß des Diabetes auf eine zugrundeliegende Hautaffektion, etwa ein Tuberkulid, für möglich.

Und in der Tat scheint auch unser Fall eine derartige Auffassung zu stützen; denn, wie schon ausgeführt, bieten die Infiltrate durchaus das histologische Bild des Boeckschen Miliarlupoides. Die Annahme, daß der Diabetes sekundär zu weiteren degenerativen Veränderungen und Lipoideinlagerung an einem solchen, durch einen tuberkulösen Prozeß oder auch durch Traumen vorbereiteten Orte, am Locus minoris resistentiae,

geführt hat, ist also nicht von der Hand zu weisen. Ob das aber immer so ist, werden genau untersuchte weitere Fälle dieses jungen Krankheitsbildes zeigen müssen.

Andererseits handelt es sich bei der Entstehung der tuberkuloiden Strukturen allgemein um eine Reaktion des Organismus, die dieser nur mit körpereigenem zellulären Material bestreitet, sodaß man man folgern könnte, daß auch einmal, außer dem Tuberkelbazillus und seinen Toxinen, eine andere, hier also diabetische, Noxe zur Bildung tuberkuloider Gewebsformationen führen könnte, daß es sich also bei den Infiltraten doch um etwas zur Nekrobiosis l. d. Gehöriges handelt.

Letzten Endes müssen alle diese Fragen heute noch unbeantwortet bleiben.

Die Erklärung der Lipoideinlagerung ist verhältnismäßig leicht; zumal, wenn diese im Blute vermehrt sind. Wir wissen, daß nekrotische Gewebsmassen prädisponiert sind zur Aufnahme im Blut kreisender Stoffe. Auch zu den Grütz-Bürger'schen Anschauungen läßt sich die Tatsache der Lipoidimbibition in Einklang bringen. Die Lipoide werden von den Uferzellen der Kapillaren aufgenommen und durch die Adventitialzellen an das perivaskuläre Gewebe weitergegeben. Statt nun entweder an die Epidermis oder zu den subkutanen Fettdepots fortgeleitet zu werden, bleiben sie im nekrotischen Gewebe mit seiner gestörten Zirkulation liegen.

Daß, wie beim Xanthom, eine Aufnahme in Zellen nicht stattfindet, mag vielleicht an der Zusammensetzung der Fettgemische oder aber, im Hinblick auf die Schwere der Nekrose, an einer Störung im örtlichen Reticuloendothel liegen, aus dessen Zellsystem die späteren Schaumzellen wahrscheinlich abstammen. Übrigens kann es, wie Urbach beschreibt, in Spätstadien der Erkrankung in den äußersten Randzonen der Nekrobiose zur Entstehung von Xanthomzellen kommen.

Wie ist nun die Lipoidablagerung zu erklären, wenn sich, wie in unserem Falle, keine Hyperlipoid- und Hypercholesterinämie finden?

Man kann dann vermuten, daß diese früher einmal bestanden und zur Lipoidimbibition geführt haben. Eine solche Annahme ist umso mehr berechtigt, als wir wissen, daß Insulin beim Diabetiker auch in den gestörten Fettstoffwechsel regulierend eingreift und eine bestehende Lipämie senkt (Junkersdorf). Diese Tatsache hat denn auch Urbach in seinem Falle wieder beobachtet: Die ursprünglich vorhandene Lipoid- und Cholesterinvermehrung verschwand unter Insulin- und Diätbehandlung.

Will man dieser These, daß wir und andere Autoren zum Nachweis der erhöhten Fettspiegel zu spät kamen, sich nicht anschließen, so kann man sich in etwa vielleicht auf neuere Theorien der Xanthomgenese stützen. Bloch und Schaaf vertreten nämlich die Anschauung, daß eine Grundlage für eine Fettablagerung im Gewebe gegeben ist, wenn die Konzentrationen der einzelnen Lipoidfraktionen des Blutes und der Gewebssäfte untereinander in einem falschen Verhältnis stehen. Durch diese Störung des Mischungsverhältnisses soll eine Abscheidung der fettigen Anteile aus dem Kolloidverband des Serums erleichtert oder erst möglich gemacht werden. Die zu einer Entmischung der Emulsion führende Anormalität kann z. B. bestehen in einer Veränderung des Cholesterin-, Cholesterinesterverhältnisses — unabhängig von der absoluten Menge des Gesamtcholesterins, welche nur eine untergeordnete Rolle spielen soll — oder einer Veränderung der Phosphatidkonzentration. Die genannten Autoren stützen sich dabei auf kolloidchemische Untersuchungen von Spranger, der in Modellversuchen ein Stabilitätsoptimum einer der Blutzusammensetzung angepaßten Öl-Wasser-Emulsion (Ringerlösung mit 5 % Eiweiß, 1,1 % Neutralfett, 0,2 % Lecithin, 0,08 % Cholesterin, 0,12 % Cholesterinester) bei einer Esterkonzentration von 60 % ermittelte, also bei einem Wert, der mit dem physiologischen auffallend übereinstimmt. Bei einer Verschiebung der Mengenverhältnisse kam es zu einer Entmischung.

Weiter lieferten physikalisch-chemische Arbeiten von

Brinkmann und v. Dam, Degkwitz, Sohlé-Dahmlos u. a. theoretische Grundlagen für diese Hypothesen. Diese Forscher haben die Bedeutung des Cholesterin-Lecithin-Antagonismus bei Versuchen in vitro und in vivo aufgezeigt und festgestellt, daß Cholesterin eine entmischende, Lecithin eine stabilisierende Wirkung auf Emulsionen von Öl in Wasser haben. Es könnte daher sein, daß bei normalem Cholesteringehalt durch Kombination mit einer Hypolecithinämie eine Instabilität von Blutserum oder Lymphe einträte.

Der bloße Hinweis auf diese Theorien möge genügen; auf ihre Berechtigung einzugehen, würde den Rahmen der Arbeit überschreiten. Wir halten die erstgenannte Möglichkeit eines früher erhöht gewesenen Fett- und Cholesterinspiegels für wahrscheinlicher.

Eine ursächliche Deutung der auffälligen Häufung der Nekrobiosis l. d. beim weiblichen Geschlecht ist schwer zu geben. Vielleicht mag zum Teil die Tatsache, daß die Fettwerte im Blute der Frau schon physiologischerweise starken Schwankungen unterworfen sind, damit in Zusammenhang zu bringen sein. Wir kennen die Beeinflussung des Cholesteringehalts durch die Menstruation als „menstruellen Cholesterinsturz“ (Kaufmann-Mühlböck), die regelmäßig auftretende Graviditätshypercholesterinämie, die Hyperlecithinämie in der Spätschwangerschaft, das puerperale Absinken der vorher erhöhten Lipoidwerte und schließlich wieder eine seltenere klimakterische Hypercholesterinämie, die nach Ovariektomie auch schon früher auftreten kann. Es wäre somit denkbar, daß der unter dem Einfluß des Ovars komplizierter als der männliche arbeitende Fettstoffwechselapparat des Weibes leichter im Verein mit dem Diabetes in Unordnung gebracht würde.

Abschließend kann gesagt werden, daß die von Urbach hauptsächlich an Hand seines einen Falles gegebene Erklärung der Pathogenese der Nekrobiosis l. d. auch heute noch, nach Veröffentlichung von 2 Dutzend Fällen, in ihren wesentlichen Zügen als zu Recht bestehend bezeichnet werden muß.

Zwar spricht der Fall Goldsmiths, der keine Kohlehydrat- oder Fettstoffwechselstörung nachweisen konnte, dagegen, daß die N. l. d. nur bei Diabetikern vorkommt. Anderseits lehrt aber ein Fall Gottrons, daß auch der Diabetes in ein Latenzstadium treten kann: bei dessen 52jähriger Pat. konnte nämlich 1932 einwandfrei ein Diabetes mellitus festgestellt werden, der jedoch 1934 nach Untersuchungen in der Klinik Umbers nicht mehr nachzuweisen war. Die Hautveränderungen bestanden aber schon 1932. Man geht daher wohl nicht fehl, wenn man die Nekrobiosis l. d. nach wie vor als obligate und spezifische diabetische Dermatose bezeichnet.

---

Bei Besprechung des klinischen Bildes wurden schon die ein ähnliches Aussehen bietenden Dermatosen genannt und gegen die Nekrobiosis l. d. abgegrenzt. Dabei wurde festgestellt, daß der makroskopische Befund allein nicht zur Diagnosestellung ausreicht. Histologisch ist das wesentliche Charakteristikum das Auftreten von Lipoidmassen außerhalb von Zellen in nekrobiotischen Partien. Danach ist auch in unserem Falle die Diagnose „Nekrobiosis lipoidica diabeticorum“ berechtigt, und keine andere Dermatose kommt in Frage. Ob es sich nun um die Etablierung der N. l. d. in einem Boeckschen Sarkoid handelt oder ob die bewußten Infiltrate auch auf das Konto der N. l. d. zu setzen sind, muß offen bleiben.

Die Abgrenzung gegenüber den klinischen und histologischen Bildern der anderen kutanen Lipoidosen ist verhältnismäßig einfach.

Das Xanthom scheidet wegen des Fehlens der für dieses charakteristischen cholesterinbeladenen Schaumzellen aus; diese kommen höchstens in Spätstadien und nur in den Randgebieten der Nekrobiose vor. Die Nekrobiose ihrerseits wird aber beim Xanthom vermißt. Immerhin mag es, wie Michelson meint, Übergänge zwischen beiden Dermatosen geben.

Für die Lipoidproteinose Urbach-Wiethe sind Schleimhautveränderungen obligat; die Phosphatideiweißgemische kommen um die erkrankten Gefäße zur Abscheidung.

Bei der extrazellulären Cholesterinose Kerl-Urbach wird freies Cholesterin in ein primär normales Gewebe eingelagert und dieses zu einer reaktiven Bindegewebsreizung angeregt.

Die allgemeinen Lipoidosen vom Typus Schüller-Christian-Hand, Niemann-Pick und Gaucher lassen sich durch ihre festumrissenen klinischen und stoffwechselchemischen Symptomenkomplexe ohne weiteres abgrenzen; und die Bürger-Grützsche Lipoidose ist demgegenüber ausgezeichnet durch Leber- und Milzvergrößerung, Heiserkeit, Dauerlipoidämie mit Fundus lipämicus und vor allem tumorartige Haut- und Schleimhautveränderungen.

---

Ausgehend von der Tatsache, daß wenigstens zum Teil für die Hyperlipoid- und Hypercholesterinämie die fettreiche Kost der Diabetiker verantwortlich zu machen wäre, hat Urbach versucht, die Hauterscheinungen durch eine sehr fettarme, relativ kohlehydratreiche und durch hohe Insulingaben gestützte Diät, wie sie Porges und Adlersfeld angegeben haben, günstig zu beeinflussen. Der Erfolg war, daß das Wachstum der Herde sistierte und diese weicher wurden. Weiter versuchte Urbach, durch Insulininjektionen in die unmittelbare Umgebung der Herde eine Resorption des lokal angehäuften Lipoids zu erzielen. Nach zweijähriger Durchführung dieser therapeutischen Maßnahmen konnte er eine fast völlige Abheilung beobachten. Auch nur annähernd so günstige Erfolge sahen andere Autoren nicht. Wohl aber konnte erklärlicherweise ein Sistieren oder eine Verlangsamung des Wachstums erreicht werden, wenn es gelang, den Diabetes mellitus zu bessern. Und so ist zu hoffen, daß sich auch bei unserer Patientin, deren Zuckerkrankheit durch Insulin- und Diätbehandlung gut beherrscht wird, die Hauterkrankung in den augenblicklichen engen Grenzen halten wird.

---

An dieser Stelle sei mir gestattet, meinem verehrten Lehrer, Herrn Professor Grütz, für die Anregung zu dieser Arbeit und die freundliche Unterstützung während ihrer Abfassung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

## Schrifttum.

Bürger, Max: Die Klinik der Lipoidosen. Neue Deutsche Klinik. Erg.-Bd. 2/S.583.

„ „ Fette und Lipoide des Blutes. Handbuch der allgemeinen Hämatologie. Bd. II, 2/S. 882.

„ „ Pathologische Physiologie. 2. Aufl. 1936.

Bürger, Max u. Grütz, Otto: Über hepetosplenomegale Lipoidose. Archiv für Derm. u. Syph. Bd. 166/S. 542.

Grütz. Otto: Über das Psoriasisproblem. Münch. med. Wschr. 82/Nr. 42.

Hoepke, Hermann: Histologische Technik der Haut. Handb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. Bd. I, 2.

Lenzen, Ernst: Der Cholesteringehalt des menschlichen Blutes in seiner Beziehung zum Alter. Diss. Bonn 1934.

Lutz, W.: Stoffwechsel und Haut. Handbuch d. H. u. G. III.

Polano, M. K.: Über die Pathogenese der Cholesterosen der Haut. Archiv f. Derm. u. Syph. 174/S. 213.

Schaaf, Fritz: Der Lipoidstoffwechsel. Zentralblatt Hautkrkh. 35.

Urbach, Erich: Lipoidstoffwechselerkrankungen der Haut. Handbuch d. H. u. G. XII, 2/S. 283.

„ „ Kutane Lipoidosen. Dermat. Zeitschr. 66/S. 371.

Volk, Richard: Tuberkulose der Haut. Handbuch f. H. u. G. X 1.

---

Balbi, E.: Richerche intorno alla patogenesi della N. l. d. Giorn. ital. Dermat. 74/14—13.

Galewski: N. l. d. Zentralblatt Hautkrkh. 43/S. 252 (Sitzung d. Vereins Dresdener Dermatologen 5. 10. 32).

Goldsmith, W.: N. l. d. Proc. roy. Soc. Med. 28/S. 363 zit nach Zentralblatt Hautkrkh. 51/S. 274.

Gottron, H.: Dermatitis atrophicans lipoides diabetica. Berliner Derm. Ges. 13. 12. 32 Zentralblatt 43/S. 721.

„ „ Drei Fälle von Dermatitis atrophicans lipoides diabetica. Archiv f. Derm. u. Syph. Bd. 172.

Gross, P. u. Machacek, G. F.: N. l. d. Arch. of Derm. 32/S. 491.

Klaber, R.: N. l. d. Proc. roy. Soc. Med. 27/S. 713 zit. nach Zentralblatt Hautkrkh. 48/S. 699.

Kren, S.: N. l. d. Sitz. der Österr. Derm. Ges. 17. 5. 34 Zentralblatt Hautkrkh. 49/S. 580.

„ „ N. l. d. Sitz. der Österr. Derm. Ges. vom 14. 5. 36 Zentralblatt Hautkrkh. 55/S. 186.

Madden, John: N. l. d. Arch. of Dermat. 33 zit. nach Zentralblatt Hautkrkh. 54/S. 326.

Michelson, H. E.: N. l. d. Arch. of Dermat. 30/S. 897 u. 898.

„ „ N. l. d. Arch. of Dermat. 33 zit. nach Zentralblatt Hautkrkh. 54/S. 326.

„ „ N. l. d. Arch. of Dermat. 34/S. 321.

Michelson u. Laymon C. W.: N. l. d. I. amer. med. Assoc. 103/S. 163 zit. nach Zentralblatt Hautkrkh. 49/S. 673.

Milder: N. l. d. Sitz, d. deutsch. derm. Ges. i. d. Tschech. Rep. 4. 2. 34 Zentralblatt Hautkrkh. 47/S. 665.

Monacelli, M.: A proposito di lipoidosi cutanee. Bollet. Sec. region Nr. 3 zit. nach Zentralblatt Hautkrkh. 52/S. 435.

Nikolan, S.: Ein Fall von N. l. d. Rum. Dermat. Ges. 12. 12. 35, Zentralblatt Hautkrkh. 53/S. 373.

Oppenheim, Moritz: Eigentümliche disseminierte Degeneration des Bindegewebes bei einem Diabetiker. Zentralblatt Hautkrkh. (Wiener Derm. Ges. 20. 6. 29) 32/S. 179.

„ Eigentümliche Bindegewebsdegeneration. Wiener Derm. Ges. 26. 6. 30. Zentralblatt 36/S. 162.

„ Eine noch nicht beschriebene Hauterkrankung bei Diabetes mellitus. Protokoll der Ges. d. Ärzte Wiens. Wiener Kli. Wo. 1932/S. 314.

„ Dermatitis atrophicans lipoides diabetica maculosa progressiva. Wiener Derm. Ges. 4. 12. 33. Zbl. 48/S. 5.

„ Über eine bisher nicht beschriebene, mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende chronische Dermatose bei Diabetes mellitus. Arch. f. Derm. u. Syph. 166/S. 576.

Tonnenholz, H.: N. l. d. Arch. of Dermat. 29/S. 931.

Urbach, Erich: Multiple degenerative Gewebsschädigungen der Haut mit extrazellulären Lipoideinlagerungen bei schwerem Diabetes. Wiener Derm. Ges. 14. 1. 32. Zbl. Hautkrkh. 41/S. 422.

„ „ Nekrobiosis diabetica, eine neue Stoffwechseldermatose. Wiener Derm. Ges. 11. 2. 32. Zbl. Hautkrkh. 41/S. 564.

Urbach, Erich: Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. X. Mitteilung: Eine neue diabetische Stoffwechseldermatose N. l. d. Arch. f. Derm. u. Syph. 166/S. 576.
„ „ N. l. d. mit Augenhintergrundsveränderungen. Österr. Derm. Ges. 19. 10. 34. Zentralbl. Hautkrkh. 50/S. 281.
„ „ N. l. d. Österr. Derm. Ges. 16. 5. 35. Zbl. Hautk. 52/S. 277.
Zeisler, E. P. and Caro, M. R.: N. l. d. Arch. of Dermat. 29/S. 167.
„ „ „ N. l. d. Arch. of Dermat. 30/S. 796.

N. l. d. Nekrobiosis lipoidica diabeticorum.

# Lebenslauf.

Als Sohn des Studienrates Josef Philipps und seiner Ehefrau Emilie geb. Bovensiepen, wurde ich, Walther Philipps, am 15. Juni 1913 in Gelsenkirchen geboren. Von 1919 bis 1922 besuchte ich die Volksschule und von 1922 bis 1931 das Gymnasium zu Gelsenkirchen, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. Dann studierte ich Medizin in Freiburg, Bonn, München und Bonn. Die ärztliche Vorprüfung bestand ich in Bonn am 27. Juli 1933, das ärztliche Staatsexamen ebenfalls in Bonn am 4. Dezember 1936. Mein Medizinalpraktikantenjahr verbrachte ich an der Universitäts-Hautklinik zu Bonn (7. 12. 36 — 7. 8. 37) und an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Bonn (7. 8. bis 7. 12. 37). Am 7. Dezember 1937 erhielt ich meine Bestallung als Arzt.